Lane Medical Library

AUS DER UNIVERSITÄTS-HAUTKLINIK ZU FRANKFURT A. M.
(DIREKTOR: GEH. RAT PROF. DR. K. HERXHEIMER)

DER AUGENBLICKLICHE STAND DER PEMPHIGUSFORSCHUNG MIT EXPERIMENTELLER PRÜFUNG DER QUADDELRESORPTIONSZEIT SOWIE DES KOCHSALZSTOFFWECHSELS

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

IN DER

GESAMTEN MEDIZIN

DER

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

UNIVERSITÄT ZU FRANKFURT A. M.

VORGELEGT VON

HEINRICH FONROBERT
AUS FRANKFURT A. M.

JULI 1929

VERLAGSBUCHHANDLUNG JULIUS SPRINGER IN BERLIN. 1930

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Frankfurt a. M.

Dekan: Prof. Dr. H. Bluntschli
Referent: Privatdozent Dr. F. Schmidt-La Baume

Sonderabdruck aus
„Archiv für Dermatologie und Syphilis", Bd. 159, H. 2

Bei einem Krankheitsbild wie dem Pemphigus vulgaris und seinen Abarten, dem Pemphigus vegetans und foliaceus, die meistens einen ungünstigen Verlauf nehmen und in ätiologischer Hinsicht eine noch wenig befriedigende Lösung gefunden haben, scheint es berechtigt, Versuche und Untersuchungen anzustellen, deren Ergebnisse zur allgemeinen Kenntnis des Pemphigusproblems beitragen sollen.

Die Frage der Ätiologie des Pemphigus in seinen mannigfaltigen Verlaufsarten und verschiedenen Formen ist trotz des relativ seltenen Auftretens dieser Krankheit naturgemäß immer wieder in den Vordergrund getreten. Die meisten Untersuchungen in dieser Hinsicht wurden an einem mehr oder weniger kleinen Krankenmaterial ausgeführt und ist es leicht erklärlich, daß die Resultate nicht einheitlich ausfielen.

Da die Verlaufsformen des Pemphigus sehr oft der einer chronischen Infektionskrankheit gleichen, lag es nahe, in Analogie mit anderen Infektionskrankheiten nach einem bakteriellen Erreger des Pemphigus zu suchen.

Es ist ist klar, daß man die Blasen und insbesondere ihren Inhalt als das auffälligste Symptom der Erkrankung einer genauen bakteriologischen Kontrolle unterzog. Die von vielen Autoren angegebenen mikrobiellen Befunde dürften durch Sekundärinfektionen zu erklären sein.

Bei unseren Untersuchungen sollte versucht werden, die von *B. Lipschütz* bei Pemphigus aufgefundenen *Mikroorganismen* nachzuweisen.

Hauptsächlich mit der Giemsa-Färbung gelang es *Lipschütz* charakteristische Befunde sowohl aus dem Blasenpunktat, Milzpunktat und in einigen Fällen in

mikroskopischen Schnitten zu erhalten. Der eine Befund betrifft scharf umschriebene, rundlich oder länglich gestaltete Körperchen: Cytoplasmen genannt. Der andere Befund zeigt mit Giemsa sich tief dunkelrot färbende homogene Körperchen: Anaplasma liberum.

Lipschütz konnte in keinem Falle beide Körperchen zu gleicher Zeit in den Blasen feststellen, sondern abwechselnd Cytoplasmen oder Anaplasmen. Er nimmt ferner ein schubweises Auftreten der Mikroben in den Blasen an. Seiner Ansicht nach glaubt er die von ihm entdeckten Körperchen als die Erreger des Pemphigus ansprechen zu dürfen. Eine Entstehung der Körperchen aus zerfallenen Leukocyten oder Epithelien lehnt er ab.

Die von *Lipschütz* angegebenen Befunde schienen uns nachprüfenswert. Wir untersuchten zuerst nur durch Punktion erhaltenen Blaseninhalt. Es wurden nur ganz frische, eben entstandene Blasen untersucht. Daß noch keine Sekundärinfektion stattgefunden hatte, glauben wir mit Bestimmtheit annehmen zu dürfen, da wir niemals irgendwelche Kokken oder andere Bakterien mikroskopisch und kulturell feststellen konnten. Der Blaseninhalt wurde genau nach der Lipschützschen Vorschrift behandelt.

Die genaueste mikroskopische Untersuchung ergab bei keiner der in großer Anzahl angestellten Untersuchungen ein sicher positives Resultat. In dem Blaseninhalt konnten wir in Übereinstimmung mit früheren Untersuchungen das Vorhandensein von eosinophilen Leukocyten feststellen, aber in keinem Falle die von *Lipschütz* beschriebenen Cystoplasmen und Anaplasmen.

Diese negativen Ergebnisse konnten einmal dadurch bedingt sein, daß das Punktat keine der genannten Körperchen enthielt, oder aber, daß sie, wie auch *Lipschütz* annimmt, nur in den tieferen Reteabschnitten und in den Blasenwangen waren und deshalb nicht in die Blasenflüssigkeit gelangten. Es wurde aus diesem Grunde der Blasengrund einer eingehenden Untersuchung unterzogen, aber auch hier mit dem gleichen negativen Ergebnis.

Da uns die Punktion der Blasen in unseren Untersuchungen nicht weiterbrachte, wurde nun versucht, den Erreger in den Hautschnitten nachzuweisen.

Zu diesem Zwecke exstirpierten wir eine kaum sichtbare, frisch entstandene Blase. Es kamen zur Untersuchung 1. Blasen einer Kranken, die später an ihrem Pemphigus starb, und 2. Blasen von nach einiger Zeit entlassenen Patientinnen. Die Schnitte wurden genau den Vorschriften gemäß behandelt.

Auch hier war es uns nicht möglich, die Cytoplasmen zu finden.

Es wurden dann später noch mehrmals Blasenpunktate untersucht, aber immer wieder mit dem gleichen negativen Erfolg. Leider mußten wir die Untersuchungen abbrechen, da uns kein weiteres Blasenmaterial mehr zur Verfügung stand.

Die bakteriologischen Untersuchungen waren bis jetzt nicht imstande, eine einwandfreie Klärung der Ätiologie des Pemphigus zu bringen. Alle Befunde, die den Pemphigus als eine durch die schon genannten Erreger verursachte Infektionskrankheit zu erklären versuchten, dürften wohl als nicht zutreffend oder als nicht beweisend angesehen werden.

Andere Autoren suchten den Pemphigus durch endogene, stoffwechselpathologische Vorgänge zu erklären.

Cassaët und *Micheleu* machten vor über 20 Jahren die Feststellung, daß bei Pemphiguskranken die Kochsalzausscheidung durch den Harn viel geringer war wie beim normalen Menschen. *Kartamischew* griff das Problem der Kochsalzretention beim Pemphigus später wieder auf. Er machte die Feststellung, daß zur Zeit einer Blaseneruption eine sehr erhebliche Kochsalzretention besteht, die aber mit dem Abflauen resp. Abheilen der Erkrankung wieder verschwindet. Auf Grund weiterer Untersuchungen glaubt er, daß der pemphiguskranke Organismus eine Ödembereitschaft und eine erhöhte Quellungsfähigkeit seiner Gewebe besitze. Er machte ferner die Feststellung, daß die Zahl der Eosinophilen im Blut, die man bei Pemphigus fast immer erhöht findet, eine Parallelität mit der Kochsalzretention im Harn aufweist. Die Zahl der Eosinophilen nimmt zu beim Ansteigen der Kochsalzretention und sinkt mit Abnahme derselben. Bei geringen klinischen Symptomen ist die Kochsalzretention schon voll ausgebildet und kommt ihr eine Bedeutung für die Frühdiagnose des Pemphigus, besonders der der Mundschleimhaut zu.

Von *Urbach* wird die Ansicht vertreten, daß vieles für die Wahrscheinlichkeit spricht, daß die Kochsalzretention eine Schutzfunktion des Organismus darstelle, und daß vielleicht das Kochsalz als Hemmer des Eiweißzerfalls anzusehen ist.

In unseren Versuchen kam es uns darauf an, die praktische Nutzanwendung aus diesen Erscheinungen zu ziehen.

Als sehr geeignet erschien uns die von *Aldriche* und *Mc. Clure* angegebene Methode der *intracutanen Quaddel mit hypertonischer Kochsalzlösung*. Die Beobachtung der Resorptionszeit dieser Quaddel, die bei Gesunden 60—70 Minuten beträgt, bei einem Ödemkranken aber bis zu 1 Minute reduziert werden kann, ließ Rückschlüsse auf die Größe der Gewebsdurchtränkung zu.

Leszczyński und *O. Blatt* wandten diese Methode auch auf den Pemphigus an. Aus ihren Versuchen geht hervor, daß die Quaddelresorptionszeit ziemlich genau dem Krankheitsverlauf folgt. Einer Verschlimmerung entspricht eine Verkürzung der Quaddelresorptionszeit, einer Besserung die Rückkehr zu normalen Resorptionszeiten.

Erklärungen für das eigentümliche Verhalten der Kochsalzquaddel sollen durch die von *K. Rzętkowski* gefundenen Ergebnisse zu geben sein. Dieser stellte fest, daß die Haut 25% der gesamten Kochsalzmenge enthält. Er macht den Unterschied des gebundenen Kochsalzes (0,15%) und des freien Kochsalzes in Blut und Lymphe (0,291%). In pathologischen Zuständen ändert sich dieses Verhältnis: Bei akuten Infektionskrankheiten unterliegt das gebundene Kochsalz fast keinen Schwankungen; dagegen ist es bei allen mit Kachexie einhergehenden Krankheiten vermindert. In pathologischen Zuständen ist das freie Kochsalz vermehrt. Retention des freien Kochsalzes in der Haut ist aber vom Mangel oder Vorhandensein der Ödeme unabhängig. Bei Ödemzuständen ist die Menge des gebundenen Kochsalzes meistens herabgesetzt. Wichtig ist somit die Tatsache, daß bei septischen Zuständen die Gesamtmenge von Kochsalz in der Haut geringer wird. Es geschieht dies auf Kosten des freien Kochsalzes im Blut.

Bei unseren Untersuchungen sollte untersucht werden, ob sich bei unseren Fällen auch die Verkürzung der Quaddelresorptionszeit feststellen ließ, ferner ob eine Ödembereitschaft im Sinne *Kartamischews* bestand, und ob sich aus den Ergebnissen Rückschlüsse ziehen ließen, die evtl. als *differentialdiagnostische Hilfsmittel* in Frage kämen.

Zur Untersuchung kamen zwei sichere Pemphigusfälle und ein Fall, der eine Mittelstellung zwischen Phemphigus und Dermatitis herpetiformis Duhring einnahm. Zuerst sei ein kurzer Status der Erkrankten gegeben:

1. Fr. R., 59 Jahre alt. Patientin gab an, daß sie in der Jugend immer leicht erregbar gewesen sei und unruhigen Schlaf gehabt hat. Seit dem 14. Lebensjahr Schuppenflechte, die in großen Intervallen auftritt. 14 Tage vor der Aufnahme bemerkte die Kranke ein Brennen am Körper, das rasch um sich griff. Dann Auftreten eines großen, geröteten Fleckes auf der Bauchseite, anfangs angeblich keine Blasen, seit 8 Tagen treten aber auch solche auf. Bei der Aufnahme war der ganze Körper der Patientin mit Ausnahme der Extremitäten desgleichen der behaarte Kopf befallen. Auf dem Kopf gelbliche Krusten, auf dem übrigen Körper Blasen von verschiedener Größe, zum Teil prall gefüllt, zum Teil war die Blasendecke abgehoben und nässende Erosionen lagen frei. Die Mundhöhle zu dieser Zeit noch frei (WaR. und M.T.R. negativ, kein Albumen und Saccharum im Harn, 15% Eosinophile). Im Verlauf von kurzer Zeit nahm die Erkrankung so zu, daß fast die ganze Körperoberfläche einer einzigen Erosion glich, von deren Rand aus die Blasen, die sehr rasch erodierten, sich peripherwärts vorschoben. Augenlider, Mund und äußerer Gehörgang jetzt ebenfalls befallen.

Temperatur stark remittierend. Blasenpunktat einer frischen Blase bakteriologisch steril. Starke motorische Unruhe. Ansteigen der Eosinophilie. Die Blasen zeigen jetzt nach dem Platzen derselben leichtes Abblättern (Übergang in Pemphigus foliaceus), Auftreten einer Erythrodermie, zunehmende Somnolenz, starke Unruhe, Temperatur 38°. Die Zahl der Eosinophilen sinkt plötzlich auf 3—4% herab, Exitus letalis. (Sektion verweigert.)

2. Fr. F., 38 Jahre alt. Nie Hautkrankheiten. 2 Graviditäten, 1 Abort, 1 Gravidität wegen Lungenleidens unterbrochen. 1 Jahr vorher bemerkte Patientin starken Juckreiz an den Beinen, hatte dann die Grippe. Seit 10 Wochen starker Juckreiz und Verschlimmerung des Ausschlages. Befallen Stirnhaargrenze Hals, Stamm, Extremitäten mit Ausnahme der Hände und Füße. Es bestanden kleinste Bläschen, die zum Teil eingetrocknet, krustös und borkig belegt waren und kleine glänzende Papelchen. Die Haut diffus gerötet und infiltriert. Achsel-, Inguinal- und Cubitaldrüsen fühlbar. WaR. und M.T.R. negativ. Harn o. B.

Die Blasen traten dann auch auf dem Handrücken und dem Unterschenkel auf. Ödematöse Stellen am Bein und Genitale. Die Bläschen breiten sich langsam über den ganzen Körper aus. (Differentialdiagnose: Pemphigus oder Dermatitis herpetiformis Duhring). 3% Eosinophile. Zunehmen der Blasen. Plötzlicher starker Ausbruch von Blaseneruption, starkes Ansteigen der Eosinophilen; klinisch macht die Erkrankung den Eindruck eines Pemphigus vulgaris. Temperatur 39°. Starke Eosinophilie.

Die Eruption von Bläschen wird seltener, es treten seit 4 Monaten zum ersten Male wieder Menses ein. Es zeigen sich zahlreiche neurodermitische Papeln. Juckreiz. Keine Eosinophilie mehr. Flächenhaft ausgebreitete Pigmentation der Haut als einziges Residuum der Hauterkrankung. Geheilt entlassen.

3. Frl. I., 27 Jahre. Nie Hautkrankheiten. Vor $^1/_2$ Jahr Ausschlag am ganzen Körper, der nur 3 Tage bestand. Zahnbehandlung wegen einer Stomatitis aphthosa (Pemphigus?). Weiterverbreitung der Erkrankung auf Stamm, Sakralgegend und Oberschenkel. Auf der Wangenschleimhaut schmierige Ulcerationen. Wenig Blasen, fast nur Erosionen, die schon anfingen Vegetationen zu zeigen. Nicolsky stark positiv. Submaxillardrüsen geschwollen. Zahlreiche Follikulitiden auf dem Rücken.

WaR., M.T.R. negativ. Urin frei von Saccharum und Albumen. 6% Eosinophile. Temperatur 37°.

Die frisch aufschießenden Blasen platzen sofort. Der Blasengrund zeigt immer mehr die Neigung zu Vegetationen, große flächenhafte Ausbreitung derselben in den Inguines und auf dem Leib, Ansteigen der Eosinophilen, starke Gewichtsabnahme, fast der ganze Körper ist jetzt mit Blasen bedeckt, die Werte der Eosinophilen steigen noch an. Der Zustand verschlimmert sich zusehends. Plötzliches Absinken der Eosinophilen auf 1%. Patientin verließ das Krankenhaus. Zu Hause Exitus nach kürzester Zeit.

Auswertung der Ergebnisse: Es sollte untersucht werden, ob sich auch bei unseren Fällen einmal die *Kochsalzretention*, das andere Mal die Quaddelresorptionszeit parallel dem *Krankheitsverlauf* erwiesen.

Wir ernährten unsere Kranken mit salzfreier Kost, um festzustellen, ob 1., wie es *Cassaët* beschrieb, eine Besserung im Befinden auftrat und 2. mußte ja bei dieser künstlichen Verarmung der Organismus an Kochsalz sich auch eine Änderung der Wasserausscheidung bemerkbar machen, insofern als wenn, eine Kochsalzretention bestand und diese eine koordinierte Wasserretention bedingte, das durch den Kochsalzmangel freiwerdende Wasser jetzt ausgeschieden werden mußte. Im Anfang mußte also wenigstens ein Überschuß der ausgeschiedenen Wassermenge über die aufgenommene bestehen. Dies traf auch zu. Wir setzten nun der kochsalzfreien Diät 1 g Kochsalz zu, und beobachteten die Wirkung. Anfangs konnten wir keine Veränderung feststellen, aber nach 6 Tagen sank die ausgeschiedene Wassermenge unter die aufgenommene. Bei *salzfreier Kost stieg auch sofort die Wasserausscheidung über die Aufnahme, um dann bei* 5 g Kochsalzzulage wieder unter dieselbe zurückzugehen. Während dieser ganzen Zeit war die Gesamtkochsalzausscheidung ungefähr 1,4—1,7 g im Mittel pro Tag, bei 1 g Kochsalz stieg sie auf einen Mittelwert von 2,2 g, also eine verhältnismäßig geringe Retention, um erst bei 5 g Zulage größere Werte anzunehmen (siehe Kurve 1).

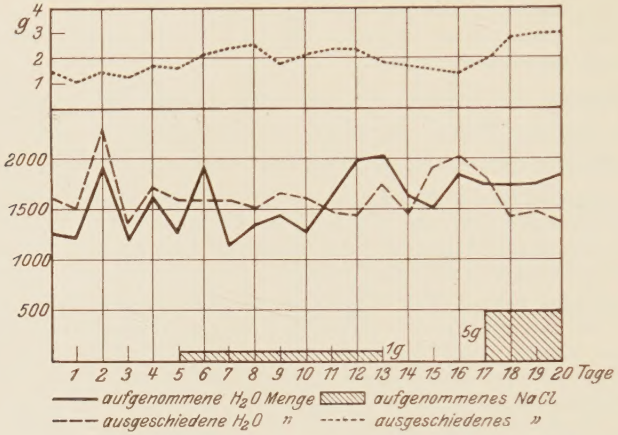
Dieselben Versuchsreihen wurden später nochmals durchgeführt. Sie gleichen den eben beschriebenen, sind aber noch stärker ausgeprägt. Es findet dies seine Erklärung in einer Verschlechterung des Krankheitsbildes. Bei dem 2. Versuch ergab schon eine Belastung mit 3 g Kochsalz eine verringerte Kochsalzausscheidung im Harn (siehe Kurve 2).

Bei der 2. Patientin wurden die Ausscheidungsversuche zu einem Zeitpunkt vorgenommen, bei dem die Erkrankung sich auf ihrem Höhepunkt befand. Auch sie wurde kochsalzfrei ernährt, zeigte aber im Gegensatz zu der 1. Patientin keine erhöhte Wasserausscheidung, sondern die Werte der Wasserausscheidung blieben dauernd unter denen der Aufnahme. Die Zulage von 1 g Kochsalz drückte dieselbe noch mehr. Wurde nun wieder kochsalzfreie Kost gegeben, so kommt es zwar zur Ausschwemmung von Wasser, aber niemals zum Überwiegen der Ausscheidung über die Aufnahme. Bei Zulage von 5 g Kochsalz sinkt die Wassermenge sofort, im Gegensatz zum 1. Fall, bei dem sie nur langsam sinkt (siehe Kurve 3).

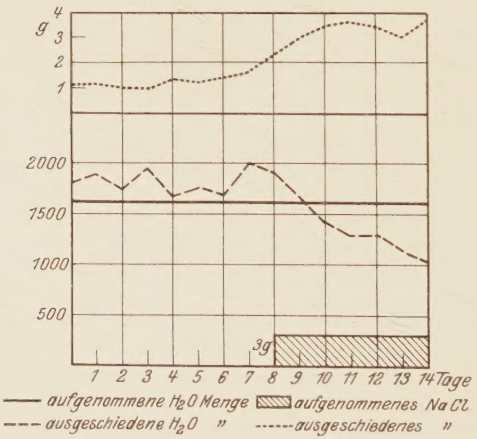
Dieselben Untersuchungen ergaben, nachdem der Zustand der Patientin sich erheblich gebessert hatte, daß bei kochsalzfreier Diät Wasser- und Kochsalzaufnahme und -Abgabe sich die Waage hielten, nur wurde bei 3 g Kochsalz vielleicht noch etwas Wasser retiniert.

Während der salzfreien Ernährung war die Gesamtkochsalzausscheidung ungefähr 1,4—2,0 g im Mittel pro Tag, stieg bei 1 g Kochsalzzulage kaum an. Bei 5 g Zulage deutliche Retention. Bei dem 2. Versuch entsprach die Kochsalzaufnahme der Ausscheidung (siehe Kurve 4).

Die *Quaddelversuche* sollten einmal den Zweck haben, die vorhin beschriebenen Befunde zu prüfen, ferner sollte aber festgestellt werden, ob sich solche Differenzen in der Quaddelresorptionszeit nachweisen ließen, daß man sie differentialdiagnostisch verwerten konnte.



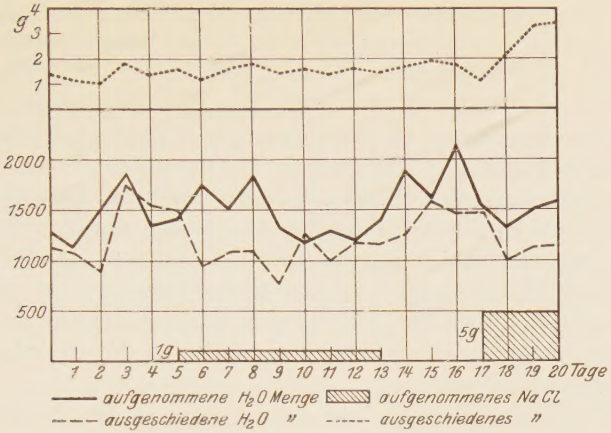
Kurve 1.



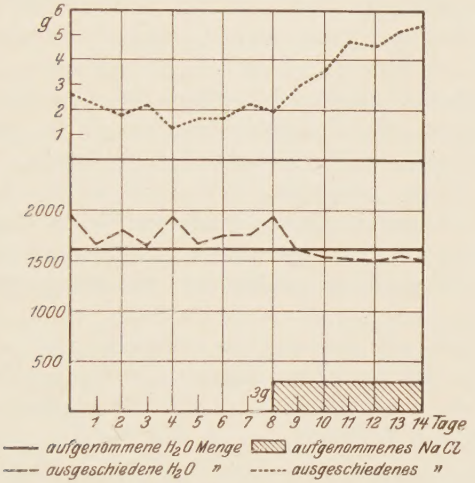
Kurve 2.

Die erste Patientin befand sich zur Zeit der Versuche in einem Stadium der Krankheit, das wenig Hoffnung auf eine Heilung zuließ. Wie aus den Kurven hervorgeht, ist eine sehr deutliche Verkürzung der Quaddelresorptionszeit festzustellen, die bei Verschlimmerung des Zustandes noch zunahm.

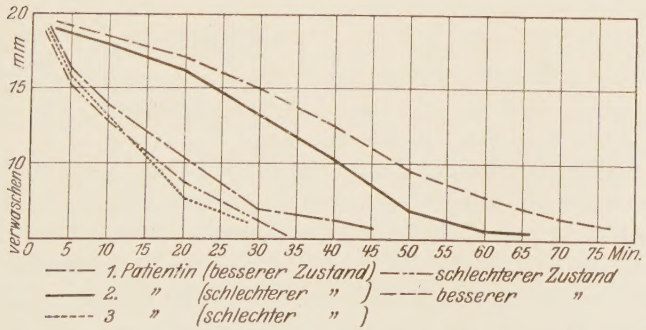
Die zweite Patientin zeigte bei den Quaddelversuchen eine Verkürzung der Quaddelresorptionszeit, die aber einige Zeit später, nachdem sich ihr Zustand gebessert hatte, langsam verschwand.



Kurve 3.



Kurve 4.



Kurve 5. Durchmesser der Quaddeln in mm angegeben. Quaddeln mit 4% Kochsalzlösung.

Bei der dritten Patientin war es nicht mehr möglich, die Ausscheidungsversuche exakt durchzuführen, es wurden deshalb nur Quaddelversuche gemacht. Die Quaddelresorptionszeit zeigte hier die stärkste Verkürzung (siehe Kurve 5).

Bevor wir auf die Besprechung der Quaddelversuche und die Kochsalzretention eingehen, sei erst kurz etwas über das *klinische Bild* unserer Fälle gesagt. Fall 1 und 3 zeigten einen sehr schweren und besonders der letzte Fall einen sehr schnellen Krankheitsverlauf. In beiden Fällen fand sich auch eine Beteiligung der Mundschleimhaut und der Conjunctivae, während bei dem ersten Fall die Blaseneruption das Charakteristicum bildete und der exfoliative Charakter des Pemphigus sich erst später entwickelte, zeigte der 3. Fall von Anfang an das Aufschießen von Vegatationen auf den erodierten Hautpartien. Beide Fälle kamen ad exitum.

Der 2. Fall war insofern interessant, als er anfangs das Bild der Dermatitis herpetiformis Duhring bot, und sich erst im Verlaufe der Krankheit so entwickelte, daß er immer mehr Ähnlichkeit mit einem typischen Pemphigus bekam, aber in seinem ganzen Verlauf doch gutartig war.

Aus den Untersuchungen geht hervor, daß eine *deutliche Kochsalzretention* sich bei unseren Pemphiguskranken nachweisen ließ, das dieselbe mit *Verschlechterung* des Krankheitsbildes zunahm und mit *Besserung abnahm.* Noch geeigneter, weil auch in der Ausführung einfacher und mit weniger Unbequemlichkeiten für die Patienten verbunden, erscheint uns die Quaddelmethode. Die beobachtete Resorptionszeit zeigte die weitgehendste Analogie mit dem klinischen Bilde unserer Kranken.

Auch die *Zahlen der Eosinophilen* stehen im Einklang mit unseren Untersuchungen. Bei der ersten Patientin waren sie bis fast zu ihrem Ende erhöht, um dann plötzlich abzufallen; ähnlich verhält es sich auch mit der dritten Patientin, bei der das Verhalten der Eosinophilen in auffallendem Gegensatz zum Decursus morbi stand. War doch der Wert der Eosinophilen bis auf 1% kurz vor ihrer Entlassung gesunken, trotz des sehr schlechten Allgemeinzustandes.

Bei der zweiten Patientin zeigten die Eosinophilen im Anfang kaum eine Erhöhung, mit dem starken Ausbruch der Blasen stiegen ihre Werte aber plötzlich hoch an, um dann wieder abzufallen; hier aber mit Besserung des Zustandes einhergehend.

Das Sinken der Eosinophilenwerte in den beiden ersten Fällen kurz vor dem Ende ist vielleicht aus dem Abnehmen der vitalen Reaktion des Organismus gegen die Noxen des Pemphigus zu erklären.

Die Reaktion von *Aldriche* und *McClure* wurde für Ödemzustände der Haut angegeben. Nach *Chevalier* und *Stiffel* tritt sie auch bei der potentiellen Ödembereitschaft (der Herz-, Leber- und Nierenkranken)

auf, sie zeigt hierbei Schwankungen in weiten Grenzen. Ebenso scheint auch der *verschiedene Verlauf der Quaddelresorptionszeit* für das Bestehen einer Ödembereitschaft in der Haut der Pemphiguskranken zu sprechen. Die Beantwortung der Frage, ob sich die Quaddelresorptionszeit auch zu *differentialdiagnostischen* Zwecken verwerten läßt, ist sehr schwierig zu entscheiden, da aus den Resorptionszeiten sich wohl etwas über den Zustand der Haut, nichts aber über die Art der Erkrankung aussagen läßt. Es ist ja auch sehr leicht möglich, daß bei einem Pemphigus, der gerade in Remission oder gar in Abheilung sich befindet, dieselben Werte wie bei einer floriden Dermatitis herpetiformis Duhring auftreten können. Es muß deshalb die klinische Beobachtung in den meisten Fällen das entscheidende Wort sprechen, und läßt sich der Hauptwert der Quaddelresorptionszeit sicher nur in prognostischer Bedeutung finden, wie sie auch für die Kochsalzretention und die Eosinophile in Frage kommt.

Es soll kurz noch auf folgende Beobachtungen hingewiesen werden. Die erste unserer Patientinnen befand sich beim Auftreten ihrer Erkrankung schon in der Menopause. Die zweite Patientin zeigte eine sehr eigentümliche Störung im *Verhalten ihrer Menses*. Mit dem starken Ausbruch der Krankheit hörten diese plötzlich auf, um im Augenblick, in dem die Erkrankung fast abgeheilt war, wieder aufzutreten. Bei der dritten Patientin ließen sich keine gröberen Störungen ihres monatlichen Zyklus feststellen. Eine vierte Patientin, bei der aber sonst keine Untersuchungen vorgenommen werden konnten, gab eine Hypermenorrhöe an.

Es war schon immer eine auffallende Erscheinung, daß der Pemphigus bei *Frauen viel häufiger* auftritt als bei Männern; es sind viele Fälle von Pemphigus bekannt, bei denen man sicher einen Zusammenhang mit *Veränderungen* der *inneren Sekretion* der *weiblichen Genitalien* annehmen kann.

Planner teilt einen typischen Pemphigusfall bei einem nicht menstruierten Mädchen mit infantilem Habitus mit. *Takei* glaubt, daß bestimmte Beziehungen zwischen dem Auftreten der Blasen und den Menses bestehen, daß bei Störungen derselben die Blasen viel häufiger wurden. Er konnte in all diesen Fällen einen tonischen Zustand des parasympathischen und sympathischen Nervensystems und gleichzeitig eine Leukocytose feststellen. Fälle, bei denen es zur Hyperinvolution des Uterus und der Ovarien kam, sind bekannt.

Beziehungen des Pemphigus zur *Schwangerschaft* bestehen sicher.

So beschreibt *Werther* einige Fälle, bei denen er das Auftreten des Pemphigus in Beziehung mit der Gravidität bringt. So konnte er das Auftreten von neuen Schüben der Erkrankung bei jeder neuen Gravidität feststellen. *Rajka* teilt einen ähnlichen Fall mit, bei dem es aber dann mit dem Eintreten der Amenorrhöe zum neuen Auftreten des Pemphigus kam. Einen Fall, bei dem auch beim Manne eine Atrophie, und zwar des *retikulären Hodengewebes* als Ursache angesehen wird, ist von *Bagnacci* beschrieben worden. Man kennt weiter Fälle, bei denen bei Abbruch der Schwangerschaft der Pemphigus sich besserte. Besonders oft tritt

bei Pemphigus eine schwere Amenorrhöe auf. Dies zeigte sich auch bei einer unserer Kranken, die, wie schon gesagt wurde, während dem schweren Stadium der Erkrankung eine Amenorrhöe zeigte, die aber mit dem Abklingen der schweren Symptome verschwand.

Daß die Möglichkeit besteht, in Veränderungen der Keimdrüsen durch Gravidität, Menopause, vielleicht auch eine Ursache für den Pemphigus zu suchen, die aber sicher eine Disposition der Haut verlangt, und die schließlich auf eine Linie mit all den anderen Hautveränderungen und Erkrankungen zu stellen sind, die durch die Gravidität bedingt werden. Ob noch eine zweite Noxe zum endgültigen Zustandekommen der Erkrankung nötig ist, oder aber nur verstärkend wirken kann, sei dahingestellt. Die Tatsache, daß Pemphigusfälle, die während der Gravidität zur Beobachtung gelangten, meist benigner sind als solche, die auf einer schweren organischen oder funktionellen Veränderung der Keimdrüsen beruhen, lassen daran denken, daß die Veränderung der innersekretorischen Drüsen nur der Ausdruck einer primären Sympathicusstörung ist, die dann ihrerseits den Pemphigus bedingt evtl. umgekehrt. Auch die öfters gemachte Beobachtung, daß die Patienten angaben, sehr leicht erregbar gewesen zu sein, läßt an das autonome Nervensystem denken.

Buschke und *Ollendorf* wiesen auf die von ihnen und auch anderen beobachteten Veränderungen im Zwischenhirn von an Pemphigus verstorbenen Patienten hin. *Schreiner* macht auf histopathologische Veränderungen des Nervensystems aufmerksam. *Mc. Glason* und *Keiler* beobachteten Rückenmarksveränderungen bei Pemphigus. *Buschke* und *Ollendorf* glauben, daß es sich nicht um grob-anatomische Veränderungen handeln müsse, sondern daß auch anatomisch kaum nachweisbare *Veränderungen des vegetativen Nervensystems* die Ursache für einen Pemphigus sein können, und daß hier die Möglichkeit besteht, daß das mit ihm verknüpfte *endokrine* System gewissermaßen die Mittlerrolle darstellt?

Auf diese Weise ist vielleicht eine Erklärung für die Störungen im Kochsalzstoffwechsel möglich, da man ja annimmt, daß sich dort ein *Zentrum* für die *Reglung* des *Kochsalzhaushaltes* findet. Der angenommene gesteigerte Eiweißzerfall läßt an die Tätigkeit endokriner Drüsen denken, unter deren Veränderungen der Gleichgewichtszustand des Gesamtstoffwechsels gestört wird, so daß es zu einem erheblichen Zerfall des Körpereiweißes kommen kann.

Die pathogenetische Ursache des Pemphigus ist in dem sympathischen Ring oder in einem übergeordneten sympathischen Zentrum zu suchen, welches vielleicht im Zwischenhirn anzunehmen ist und durch eine Veränderung verschiedener Art gestört ist. Es könnte auch durch eine organische oder funktionelle Erkrankung eines oder mehrerer endokriner Organe in dem Gleichgewichtsverhältnis zwischen diesem und dem sympathischen Nervensystem eine Störung erfolgen. Daß letzten Endes eine bakteriologische Komponente noch in Frage kommen kann, ist nicht von der Hand zu weisen. Da die ätiologische Klärung

noch nicht vorhanden ist, muß man wohl annehmen, daß alle der genannten Faktoren in Frage kommen können, daß hieraus dann die Hauterkrankung resultiert, zu der entweder eine angeborene oder durch äußere oder innere Momente heraus erweiterte Disposition vorliegt, ohne daß einer Ätiologiegruppe der Vorzug einzuräumen wäre.

Zusammenfassung.

1. Es wird versucht, durch mikroskopische Untersuchungen des Blaseninhaltes und von Blasenschnitten im Färbeverfahren den von *Lipschütz* beschriebenen Pemphiguserreger nachzuweisen. Der Versuch mißlingt.

2. Bei eingehender Prüfung der Kochsalzausscheidungsverhältnisse ergibt sich einwandfrei, daß der Pemphigus vulgaris durch Kochsalzretention gekennzeichnet ist, und daß der Grad der Kochsalzretention im direkten Verhältnis zur Schwere des klinischen Krankheitsbildes steht.

3. Bei experimenteller Untersuchung der Quaddelresorptionszeit zeigt sich eine Verkürzung derselben als charakteristisch für den Pemphigus vulgaris. Auch hier läßt sich zwanglos eine unmittelbare Beziehung zum klinischen Verlauf feststellen, insofern, als die Quaddelresorptionszeit mit der Schwere der Erkrankung abnimmt.

4. Bei serienweiser Kontrolle der Eosinophilenzahl zeigt sich eine wesentliche Erhöhung als zum Gesamtbild des Pemphigus vulgaris gehörig. Auch hier besteht eine unmittelbare Beziehung: Je schwerer der Grad der klinischen Erscheinungen, desto höher die Zahl der Eosinophilen. Nur unmittelbar vor dem Exitus treten bei dem plötzlichen Versagen der Abwehrkräfte des Organismus scheinbar widersprechende Verhältnisse auf.

5. Es werden an Hand früherer Veröffentlichungen und unserer eigenen Fälle die zweifellos vorliegenden Beziehungen zwischen dem Krankheitsbild des Pemphigus vulgaris einerseits und dem innersekretorischen Sexualsystem und dem autonomen Nervensystem andererseits erörtert.

Literatur.

Accardi, V., Boll. Ocul. **6**, Nr 4/5, 224/47 (1927). — *Aja, S. de*, Acta dermosifiliogr. **19**, Nr 4, 352/53 (1927). —*Aldriche* und *Mc. Clure*, J. amer. med. Assoc. **82**, Nr 16 (1924); zit. nach *Leszczyński*. — *Bagnacci, C.*, Atti Accad. Fisiocritici Siena **17**, Nr 5/6, 345/59. — *Balli, E.*, et *M. Ravalico*, Giorn. ital. Dermat. **69**, 552/54. — *Baum*, Arch. f. Dermat. **100**, 105/16. — *Benjamini, A.*, Rev. franc. Dermat. **2**, Nr 7/8, 447. — *Beininger*, Dermat. Wschr. **1927**, Nr 46. — *Berde, K.*, Börgyogyaszati urolog. és venerol. szemle. **5**, Nr 10, 233/41 (1927). — *Bernucci, F.*, Giorn. ital. Dermat. **68**, H. 1, 115 (1927). — *Bertaccini*, Arch. ital. Dermat. **3**, H. 4, 289/320. — *Buschke* und *Ollendorf*, Klin. Wschr. **4**, Nr 44, 2113 — Dermat. Wschr. **81**, Nr 44, 1591/1602. — *Buschke* und *Langer*, Dermat. Wschr. **83**, Nr 43, 1571/78. — *Cannon*, Arch. of Dermat. **17**, Nr 1, 133 (1928). — *Cassaë* und

Micheleu, Arch. générales de Méd. **1906**. — *Chalezkaja, A.*, Russk. Vestn. Dermat. **3**, Nr 9, 794. — *Constans, G. M.*, Amer. J. Ophthalm. **10**, Nr 11, 810/18 (1927). — *Covey, George W.*, Arch. of Dermat. **9**, Nr 3, 350/70. — *Chevallier* et *Stiffel*, C. r. Soc. Biol. Paris **2**, 1231 (1925). — *Eberson*, Arch. of Dermat. **8**, Nr 2, 204/32. — *Eliascheff, O.*, Sang **2**, Nr 1, 1/3 (1928). — *Mc. Ewen, E.*, Arch. of Dermat. **17**, Nr 1, 98/103 (1928). — *Felke* und *Nagell*, Münch. med. Wschr. **73**, Nr 49, 2067. — *Fox, H.*, Arch. of Dermat. **13**, Nr 6, 849/51. — *Friemann*, Arch. of Dermat. **8**, Nr 2, 258/59. — *Glasson, A.*, und *Keiler*, Arch. of Dermat. **12**, Nr 6, 829/36. — *Hasselmann, C. M.*, Münch. med. Wschr. **74**, Nr 40, 1716/17 — Dermat. Wschr. **83**, Nr 52a, 1843/48 — Wien. med. Wschr. **76**, Nr 28, 861/64. — *Hoffmann, H.*, Med. Korresp.bl. Württemberg **98**, Nr 4, 46 (1928). — *Inouye, A.*, Jap . J. of Dermat. **27**, Nr 9, 31/32 (1927). — *Kartamischew*, Arch. f. Dermat. **143**, H. 1/2, 184/92; **146**, H. 2, 229/35; **148**, H. 1, 69/75. — *Klopstock, E.*, Dermat. Z. **40**, H. 5/6, 305/12. — *Kobayashi*, Jap. J. of Dermat. **25**, Nr 3, 17. — *Knapp*, Schweiz. med. Wschr. **54**, Nr 20, 467. — *Königstein, H.*, und *E. Urbach*, Wien. klin. Wschr. **37**, Nr 16, 391/92. — *Kristić, D.*, Arch. f. Dermat. **152**, H. 1, 81/90 (1926). — *Khoór, E.*, Arch. f. Dermat. **152**, H. 1, 1/2. — *Lanford, I. A.*, South. med. J. **21**, Nr 1, 35/40 (1928). — *Leszczyński, R. v.*, und *O. Blatt*, Arch. f. Dermat. **153**, H. 2, 307/17. — *Lipschütz, B.*, Arch. f. Dermat. **153**, H. 2, 350/67 (1927) — Dermat. Z. **53**, 354/67 (1928). — *Martinotti, I.*, Giorn. ital. Dermat. **69**, 54/557. — *Maximceva, L.*, Českà Dermat. **7**, H. 10, 241/44 (1926). — *Micheleu*, Arch. générale de Méd. **1907**. — *Moreinis, I.*, und *I. Medvedeo*, Russk. Vestn. Dermat. **5**, Nr 6, 576/82 (1927). — *New, Gordon* und *O'Leary*, Arch. of Otolaryng. **1**, Nr 6 (1928). — *Nuyens*, Scalpel **80**, Nr 3, 60/61 (1927). — *Petges*, Bull. Soc. franc. Dermat. **1923**, Nr 9, 504/5. — *Planner*, Wien. dermat. Ges., Sitzg v. 6. V. 1929. — *Pokorny* und *Kartamischew*, Arch. f. Dermat. **144**, H. 3, 481/89. — *Popel, W.*, Russk. Vestn. Dermat. **3**, Nr 6, 476/86 (1927). — *Procházka, K.*, Česká Dermat. **9**, Nr 2/3. — *Rubenstein, A. H.*, Arch. of Otolaryng. **5**, Nr 4, 349/50 (1927). — *Rajka*, Dermatol. Zusammenkünfte, Budapest, Sitzg v. 12. V. 1925. — *Rzętkowski, K.*, Poln. Arch. inn. Med. **2**, 11 (1925); zit. nach *Leszczyński*. — *Segawa, N.*, Jap. J. of Dermat. **27**, Nr 6. 26 (1927). — *Schalek*, Arch. of Dermat. **11**, Nr 2, 232/36. — *Schreiner, K.*, Dermat. Wschr. **81**, Nr 43, 15, 1559/62. — *Schildkraut*, Arch. of Dermat. **16**, Nr 5, 668/69 (1927). — *Spiegel*, Arch. of Dermat. **16**, Nr 6, 78 (1927). — *Strickler, A.*, und *C. P. Brown*, Arch. of Dermat. **12**, Nr 1, 48/54. — *Stümpke* und *Gg. Soika*, Med. Klin. **20**, Nr 29, 1017/22. — *Stümpke*, Arch. f. Dermat. **108** — Med. Klin. **19**, Nr 30, 1044/47. — *Stüve*, Arch. f. Dermat. **36**, H. 2 (1896). — *Szathmàry*, Orv. Hetil. (ung.) **69**, Nr 31 (1925). — *Takei*, Jap. J. of Dermat. **25**, Nr 6 (1925). — *Urbach, E.*, Arch. f. Dermat. **150**, 52 — 88. Vers. d. Ges. dtsch. Naturforscher u. Ärzte, Innsbruck, Sitzg v. 26. IX. 1924. — *Vallisnieri*, Boll. Soc. med.-chir. Modena **22/23** (1922). — *Venturi*, Arch. ital. Dermat. **1**, H. 4 (1926). — *Watrin, I.*, Bull. Soc. franc. Dermat. **34**, Nr 2, 39/40. — *Weber, F. P.*, Proc. roy. Soc. Med. **21**, Nr 2; Sect. of dermat., 20. X. 1927, S. 3/6. — *Weitpasser*, Dermat. Z. **44**, H. 6 (1928). — *Werther*, Vereinigung Dresdner Dermatol. u. Urologen, Sitzg v. 1. IX. und 3. XII. 1924.

Lebenslauf.

Am 9. VII. 1904 wurde ich als Sohn des Arztes Dr. Alexander Fonrobert in Frankfurt a. M. geboren. Von 1911 bis 1915 besuchte ich das Wöhler-Realgymnasium zu Frankfurt a. M. Von 1915 bis 1924 die Liebig-Oberrealschule zu Frankfurt a. M., machte daselbst 1924 das Abitur. Von 1924 bis 1926: 4 vorklinische Semester an der Universität Frankfurt a. M. Am Ende des 4. Semesters machte ich am 30. April 1926 die ärztliche Vorprüfung, vorher 1925 Latein-Prüfung auf der Musterschule. 1926 bis Ende W.-S. 1928/29 studierte ich in Frankfurt a. M., mit Ausnahme des S.-S. 1927, in dem ich in Berlin studierte. Am Ende des W.-S. 1928/29 machte ich mein medizinisches Staatsexamen, das ich am 16. Mai 1929 vollständig bestanden habe.

gez. Heinrich Fonrobert